

Ewolucja radioterapii w leczeniu chorych na raka piersi

Tomasz Filipowski

Radioterapia chorych na raka piersi ulega zmianom. Jest to wynik m.in. postępu radiologii — możliwości dokładnego obrazowania i różnicowania guzów nowotworowych i tkanek otaczających. Pozwala to na podanie wysokiej dawki w obszarach zainteresowania, z maksymalnym zaoszczędzeniem pozostałych tkanek. Zasadniczym zmianom uległa też konstrukcja aparatów — od ortowoltowych aparatów rentgenowskich przez kobaltowe do nowoczesnych przyspieszaczy wieloenergetycznych, mogących generować różnego rodzaju energie (promieniowanie X, elektrony), jak też różne dawki (na przykład — 4, 6, 9, 15 MV dla promieniowania X, 2–22 MeV dla elektronów). Udoskonalono kolimatory wielolistkowe i systemy sprawdzające ułożenie pacjenta, tzw. XVI. Wprowadzono przyspieszone częściowe napromienianie piersi — APBI (*acceleration partial breast irradiation*). Przy prawidłowym doborze pacjentek możemy zaproponować leczenie tylko części piersi (obszar łoży po usuniętym guzie z odpowiednim marginesem) zamykające się w pięciu dniach leczenia. Pozwala to na osiągnięcia dobrego przeżycia chorych z satysfakcjonującym efektem kosmetycznym. Brachyterapia znajduje zastosowanie jako technika podniesienia dawki w łoży po usuniętym guzie (*boost*), a ostatnio — w przypadku zastosowania protezy piersi i konieczności dopromienienia obszaru w okolicy wszczepu.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 91–96

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia, brachyterapia, ewolucja

Od odkrycia promieniowania X przez W.K. Roentgena oraz promieniowania radu przez małżonków Curie podejmowano próby leczenia chorych na nowotwory, w tym na raka piersi, przy użyciu promieniotwórczości. Od tamtych lat radioterapia i brachyterapia przeszły zasadniczą przemianę. Przebiegała ona w czterech kierunkach: ewolucji technicznej, radiobiologicznej, biologii molekularnej oraz nowych technik radioterapii i brachyterapii.

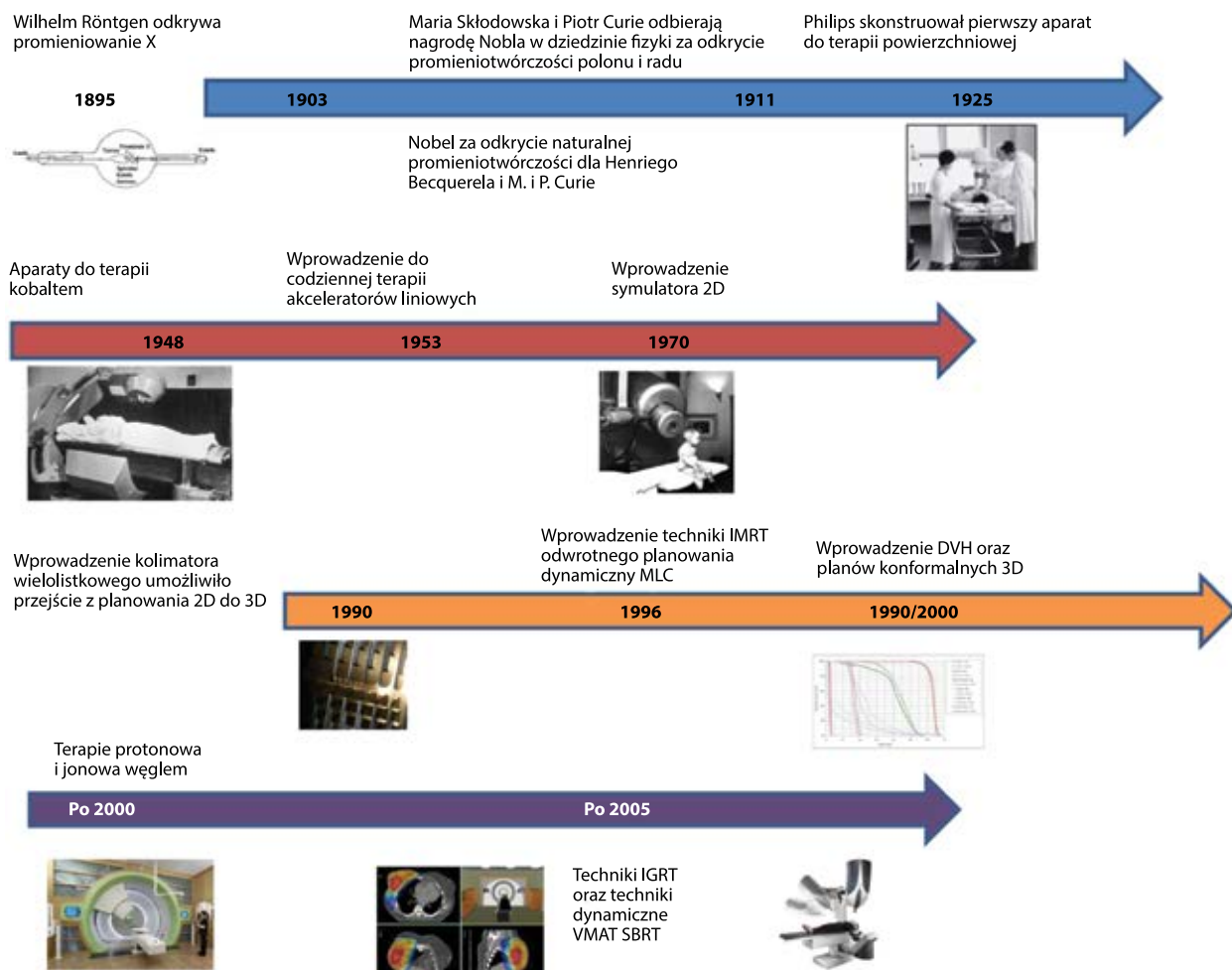
Ewolucja w radioterapii jest nierozłącznie związana z rozwojem radiologii i sposobami coraz dokładniejszego obrazowania i różnicowania: od systemu 2D, gdzie wykorzystywano klasyczne zdjęcia RTG, do radioterapii 3D z użyciem obrazów tomografii komputerowej i dalej — IMRT (intensywnej modulacji wiązki) lub IGRT (radioterapii sterowanej obrazem) oraz SBRT (radioterapii stereotaktycznej), gdzie wykorzystujemy obrazy rezonansu magnetycznego, tomografii pozytronowej (PET-CT), a ostatnio PET-MR (w Polsce

dostępnej w Bydgoszczy i Białymstoku). Rozwój radioterapii przedstawia rycina 1.

W nowoczesnej radioterapii ogromną wagę przywiązuje się do stabilnego ułożenia pacjenta i precyzji dostarczenia dawki do obszarów zainteresowania. Dostępnych jest szereg stabilizatorów mogących pomóc w skutecznym i odtwarzalnym sposobie ułożenia pod aparatem.

Aparaty do radioterapii (przyspieszacze wieloenergetyczne) zostały wyposażone w kolimatory wielolistkowe (ryc. 2), które pozwalają na oszczędzenie tkanki zdrowej (organy ryzyka) przy maksymalnie precyzyjnej dawce w obszarze zainteresowania (obszarach tarczowych).

Ułatwieniem w weryfikacji pola napromienianego i ułożenia było wyposażenie aparatów w system weryfikacji XVI, czyli tomografii stożkowej. Możliwość weryfikacji ułożenia zarówno *on-line*, jak *off-line* pozwala na maksymalną dokładność w codziennej praktyce (ryc. 3).



Rycina 1. Ewolucja radioterapii na osi czasu

Wraz z możliwością obrazowania zmieniały się techniki radioterapii — od techniki 2D poprzez 3D, aż do techniki głębokiego wdechu [1] czy radioterapii sterowanej obrazem oraz dynamicznej techniki VMAT (łukowej radioterapii objętościowej).

Należy podkreślić, że radioterapia jest dziedziną onkologii, która od samego początku jest całkowicie spersonalizowana. W planowaniu leczenia posługujemy się obrazami uzyskanymi w badaniach TK, MR czy PET-CT, a całość leczenia napromienianiem jest dostosowana do anatomii pacjenta.

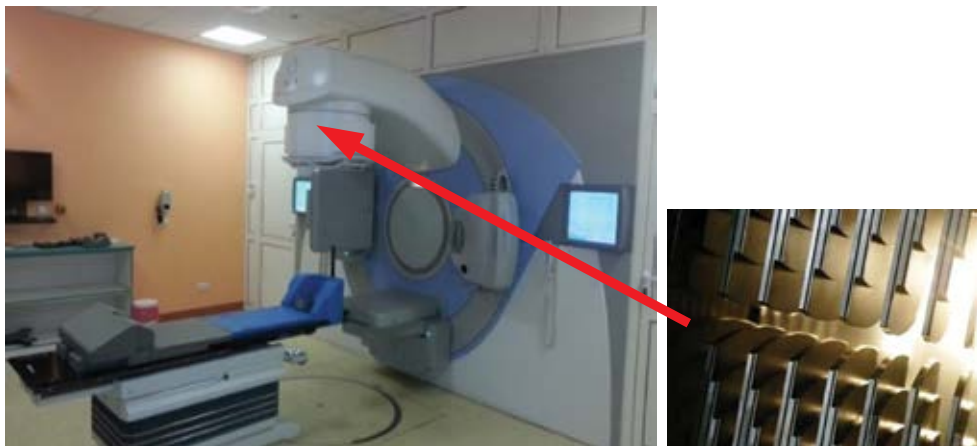
Szczególną uwagę, ze względu na położenie serca, poświęca się chorym na lewostronnego raka piersi. Wcześniej stosowane techniki radioterapii powodowały zaburzenia rytmu czy nawet zgonu o podłożu kardiologicznym [2]. Obecnie, dzięki możliwości dokładnego zobrazowania ściany serca, a nawet poszczególnych gałęzi naczyń wieńcowych (ryc. 4), możemy zminimalizować dawkę, a tym samym zmniejszyć ryzyko uszkodzenia naczyń i przewodnictwa niemal do zera [3, 4].

W badaniu Chan i wsp. po piętnastoletniej obserwacji 2221 kobiet leczonych z powodu raka lewej piersi nie stwierdzono, aby hypofrakcjonacja zwiększała ryzyko wystąpienia schorzeń serca (4,2% u chorych leczonych konwencjonalnie w porównaniu z 4,8% leczonych hypofrakcjonacją, brak znamienności) [3].

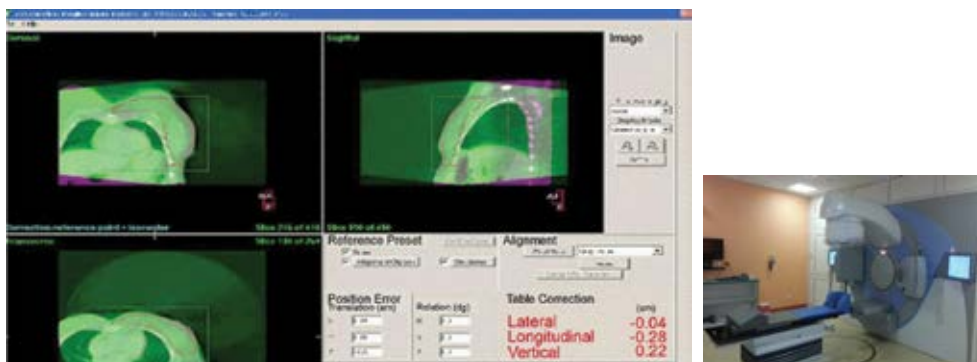
Bardzo ciekawym sposobem, pozwalającym na ochronę serca, jest stosowana w Dolnośląskim Centrum Onkologii technika kontrolowanego głębokiego wdechu (ryc. 5). Pozwala ona na kontrolowanie oddechu pacjentki, a tym samym momentu podania dawki i oszczędzenia ściany naczyń wieńcowych [1].

W wytycznych ESTRO ukazały się rekomendacje dotyczące konturowania obszarów tarczowych oraz organów ryzyka. Zawarto tam rekomendacje odnośnie konturowania piersi i łoża po usuniętym guzie, jak i obszarów węzłowych [5].

Postępowanie w obszarach węzłowych budzi rosnące zainteresowanie zarówno chirurgów, jak i radioterapeu-



Rycina 2. Kolimator wielolistkowy



Rycina 3. Tomografia stożkowa on/off line — system XVI do weryfikacji ułożenia pacjenta

tów. Powstają wątpliwości co do konieczności radykalnej ingerencji chirurgicznej w układ chłonny, a jednocześnie pytanie: Czy na pewno radioterapia tych obszarów w wielu przypadkach jest niezbędna? [3, 6, 7].

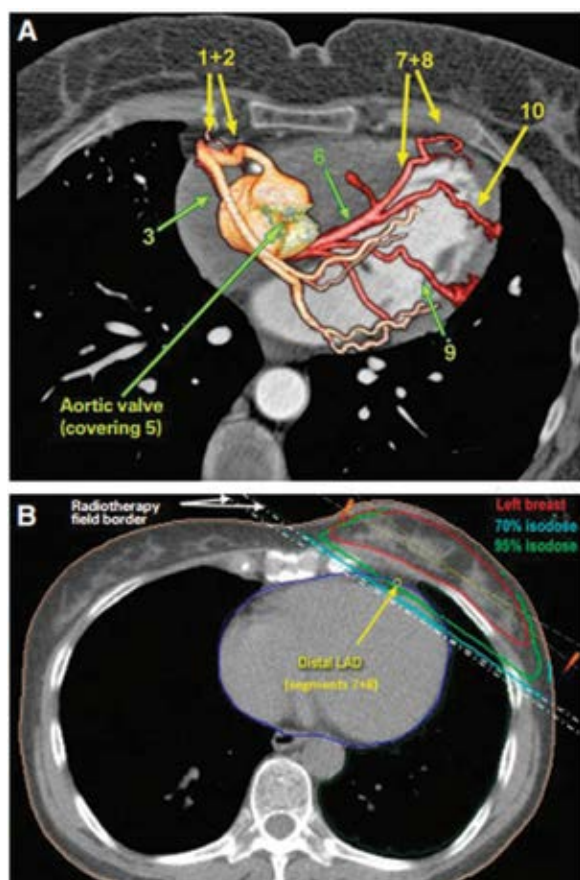
W metaanalizie badań o wielotysięcznej liczbie pacjentów: MA.20 (n = 1832), EORTC 222922–10925 (n = 4004), badaniu francuskim (n = 1304) wykazano celowość napromieniania węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych i nadobojczykowych, co poprawia zarówno OS, DFS, jak i DFMS [7].

Ewolucja w radiobiologii i zastosowanie modelu liniowo-kwadratowego pozwoliło na ustalenie współczynnika alfa dla raka piersi, a co za tym idzie — opracowanie różnych schematów frakcjonowania. Liczba chorych na raka piersi poddawanych radioterapii rośnie, co zwiększa obciążenie aparatury i zmniejsza jej dostępność. Skłania to do poszukiwania możliwości skrócenia czasu leczenia poprzez zastosowanie hypofrakcjonacji [8]. W licznych doniesieniach udowodniono skuteczność leczenia w skróconym czasie, bez ponoszenia skutków

ubocznych takiego leczenia [6, 8, 9]. Metoda pozwala na zaoszczędzenie ok. 2 tygodni w stosunku do leczenia standardowego.

Biologia molekularna wkroczyła również do radioterapii, w ramach poszukiwania możliwości podniesienia współczynnika wyleczalności. Istotne jest określenie grupy pacjentek, które odniosą korzyść z napromieniania, ale nie mniej ważne jest określenie, które z nich z takiego leczenia nie odniosą żadnej korzyści i są niepotrzebnie poddawane radioterapii [10]. Dotychczasowe rekomendacje formułowane są w oparciu o czynniki kliniczne i histopatologiczne, bez oceny profilu molekularnego guza przewidującego promieniowrażliwość oraz ryzyko wznowy. Powstaje pytanie, czy będziemy w stanie, w oparciu o badania genetyczne lub profil molekularny, określić, jakie obszary powinny być napromieniane i jaką dawką oraz w jakiej sekwencji z chemioterapią i/lub hormonoterapią, terapią ukierunkowaną molekularnie.

Na kanwie tych doniesień powstaje nowy termin w radioterapii: *genomically-guided radiotherapy* i *genomically adjusted dose* — GAD [11]. Profil radiobiologiczny — określe-



Rycina 4. Obrazowanie naczyń wieńcowych w procesie planowania leczenia



Rycina 5. Porównanie histogramu planów swobodnego i głębokiego oddechu [1]

nie promieniowrażliwości/promieniooporności — pozwoli ustalić najlepszy sposób leczenia energią jonizującą w odniesieniu do wielkości dawki frakcyjnej i całkowitej, sposobu napromieniania (*boost* z teleterapii czy brachyterapii), wysokości mocy dawki (HDR, akceleratory typu FFF — bez filtra spłaszczającego), a także — identyfikację pacjentów, u których można będzie zastosować „radiouwrażliwacze”, aby zwiększyć skuteczność RTH [12, 13].

Chirurgia oszczędzająca u chorych na wczesnego raka połączona z napromienianiem całej piersi jest dzisiaj standardem [14], jednakże u wybranych pacjentek coraz częściej znajduje zastosowanie napromienianie części piersi techniką brachyterapii APBI (*acceleration partial breast irradiation*), zarówno jako *boost* — podniesienie dawki w łożu, jak i samodzielne leczenie (tab. I). Udowodniono skuteczność APBI w zakresie całkowitego przeżycia, jak też efektu kosmetycznego [15, 16].

Brachyterapia jest bardzo dobrą alternatywą w leczeniu wybranych chorych na raka piersi [17, 18]. Stosowane są różne aplikatory: w USA najczęściej balonowe lub wielokanałowe i ich hybrydy, a w Europie — typu „Comfort” Elekta.

Brachyterapia jest najbardziej konformalną techniką radioterapii i najbardziej zbliżoną do rzeczywistego

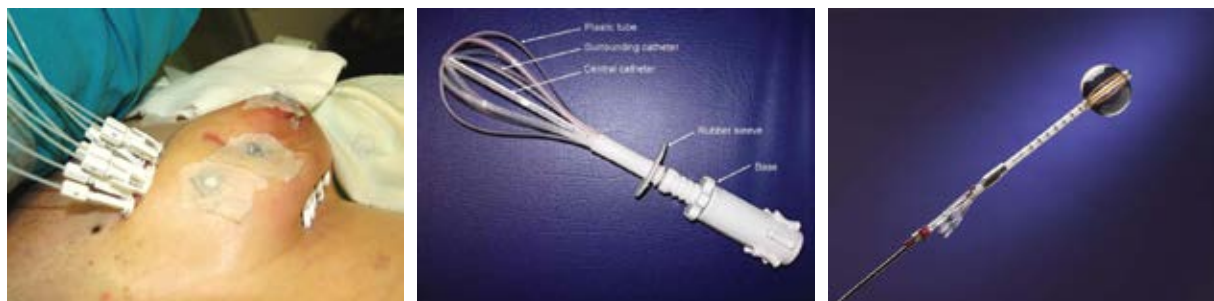
leczenia *on-line* [15]. Coraz powszechniejsze leczenie oszczędzające, mastektomia z natychmiastowym wszczepieniem protezy lub ekspandera, operacje onkoplastyczne, są dla radioterapeuty nie lada wyzwaniem. Pomocna może być brachyterapia, kiedy możemy wprowadzić aplikator pod- lub nad protezę i prowadzić napromienianie z zaoszczędzeniem skóry oraz bez szkody dla precyzyjnej chirurgii plastycznej, a co za tym idzie — efektu kosmetycznego, do którego pacjentki przywiązują coraz większą wagę (ryc. 6 i 7).

Brachyterapia ABPI, szczególnie u chorych powyżej 70 roku życia, jest warta uwagi i efektywna, a jednocześnie pozwala na uniknięcie długotrwałego leczenia — trwa do jednego tygodnia. Ogranicza dawkę w piersi przeciwległej, żebrach, skórze, sercu, płucach, co może mieć istotne znaczenie w przypadkach istnienia chorób towarzyszących. Należy jednak zwrócić uwagę na staranny dobór pacjentek [16].

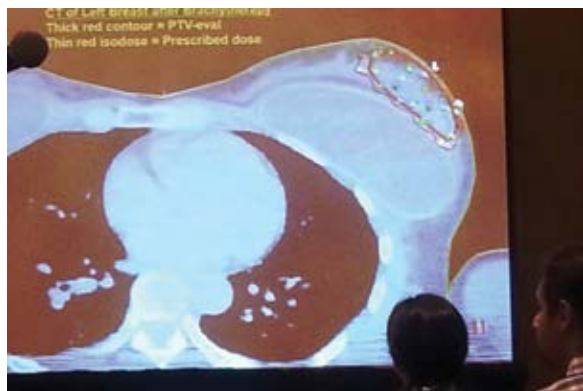
Postęp w zakresie technik obrazowania oraz biologii molekularnej przyczyni się do dalszego rozwoju brachy- i teleterapii. Pozwoli na wyodrębnienie pacjentek, które odniosą korzyść z leczenia napromienianiem. Jednocześnie będziemy w stanie oszczędzić tkanki zdrowe

Tabela I. Kryteria doboru chorych do APBI wg GEC-ESTRO (Groupe Europeen de Curietherapie — European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) [15, 16]

Cecha	Grupa niskiego ryzyka — kandydaci do APBI	Grupa pośredniego ryzyka, w niektórych przypadkach możliwa APBI	Grupa wysokiego ryzyka — przeciwwskazania do APBI
Wiek	> 50 lat	40–50 lat	< 40 lat
Histologia	IDC, śluzowy, cewkowy, rdzeniasty, koloidalny	IDC, śluzowy, cewkowy, rdzeniasty, koloidalny	–
ILC	niedozwolony	dozwolony	–
LCIS towarzyszący	dozwolony	dozwolony	–
DCIS	niedozwolony	dozwolony	–
HG	każdy	każdy	–
Wielkość guza	pT1–2 (< 30 mm)	pT1–2 (< 30 mm)	pT2 (> 30 mm), pT3, T4
Margines chirurgiczny	ujemny (> 2 mm)	ujemny, bliski (> 2 mm)	dodatni
Wieloośrodkowość	jednoośrodkowy	jednoośrodkowy	wieloośrodkowy
Wieloogniskowość	jednoogniskowy	wieloogniskowy (w obrębie 2 cm od guza)	wieloogniskowy (>2 cm od guza)
EIC	niedozwolony	niedozwolony	obecny
LVI	niedozwolony	niedozwolony	obecny
Status ER, PR	każdy	każdy	–
Węzły chłonne N	pN0 (SLNB lub ALND*)	pN1mi, pN1a (ALND*)	pNx; > pN2a (4 lub więcej zajętych węzłów)
Chemioterapia neoadiuwantowa	niedozwolona	niedozwolona	jeśli stosowana



Rycina 6. Różne rodzaje aplikatorów do APBI (wielokanałowy typu Comfort, wielokanałowy SAVI, balonowy Contura)



Rycina 7. Aplikatory wielokanałowe założone powyżej implantu piersi

z jednoczesnym optymalnym podniesieniem dawki w narządach objętych procesem nowotworowym i podnieść indeks wyleczalności. Z pewnością to nie ostatnie słowo w ewolucji leczenia napromienianiem chorych na raka piersi.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr Tomasz Filipowski

Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok
e-mail: tfilipowski@onkologia.bialystok.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 29 sierpnia 2016 r.

Na podstawie wykładu „Kontrowersje w diagnostyce i leczeniu raka piersi” wygłoszonego podczas konferencji w Białowieży, 11–13 lutego 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Dupla D i wsp. *Technika napromieniania na głębokim wdechu*. Część druga. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Onkologii, Zakład Radioterapii [bdw].
2. Nilsson G, Holmberg L, Garma H i wsp. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 380–386.
3. Chan EK, Woods R, Virani S i wsp. Long term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated versus conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 73–78.
4. Darby SC, Ewertz M, McGale P i wsp. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2013; 386: 987–998.
5. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C i wsp. ESTRO consensus guideline of target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016; 118: 205–208.
6. Badiyan SN, Shah C, Arthur D i wsp. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: examining the data and potential for future studies. *Radiother Oncol* 2014; 110: 39–44.
7. Budach W, Kammers K, Boelke E i wsp. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes breast cancer a meta-analysis randomized trials. *Radiation Oncol* 2013; 8: 267.
8. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2010; 362: 513–520.
9. Plataniotis G. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *World J Radiol* 2010; 2: 197–202.
10. Tramm T, Mohammed H, Myhre S i wsp. Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in patient with high-risk breast cancer: a study of gene expression in the DBCG82bc cohort. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5272–5280.
11. Torres-Roca JF. A molecular assay of tumor radiosensitivity: a road map towards biology-based personalized radiation therapy. *Per Med* 2012; 9: 547–557.
12. Langlands FE, Dodwell D, Hanby AM i wsp. PSDMD9 expression predicts radiotherapy responses in breast cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 73.
13. Langlands FE. Breast cancer subtypes: response to radiotherapy and potential radiosensitization. *Br J Radiol* 2013; 86: 1–10.
14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1227–1232.
15. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G i wsp. Recommendation from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 2016; 118: 199–204.
16. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA i wsp. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from The American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987–1001.
17. Strnad V, Ott J, Hildebrandt G i wsp. 5- years results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of female breast: a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229–238.
18. Polgar C, Fodor J, Major T i wsp. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108: 197–202.